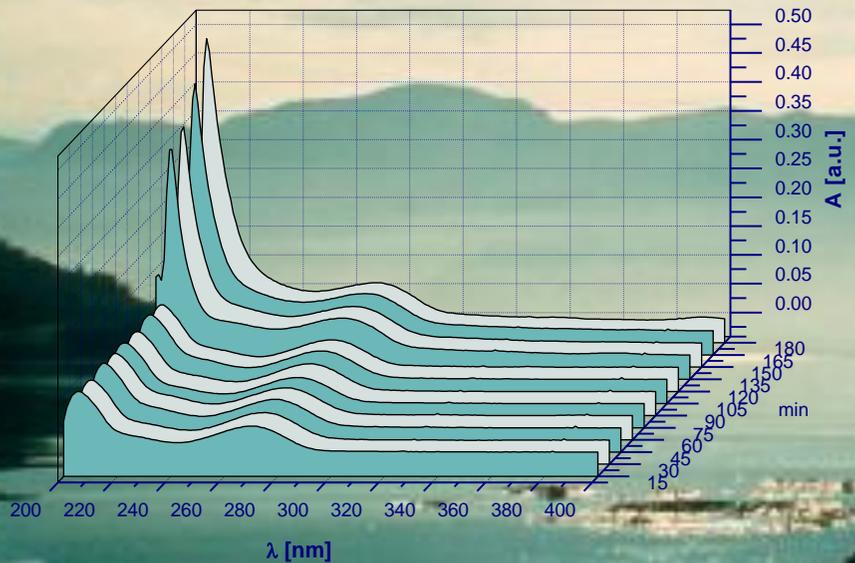


Produzione di microparticelle a base di alginato mediante atomizzazione assistita da ultrasuoni



Clara Vascello



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Produzione di microparticelle
a base di alginato mediante
atomizzazione assistita da ultrasuoni**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Clara Vascello

matricola 0610200298

Anno Accademico 2009/2010

Pull yourself together

'Cos you know you should do better

That's because you're a free man

...spread your wings and fly away...

(Deacon)

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 27.10.10
Fisciano, 13.10.10

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	VII
Introduzione.....	1
1.1 Rilascio controllato di farmaci _____	2
1.1.1 Le microparticelle	5
1.1.2 L'atomizzazione	8
1.2 Obiettivo della tesi _____	11
Materiali e metodi	13
2.1 Teofillina _____	14
2.1.1 Struttura chimica	14
2.1.2 Proprietà	14
2.2 Alginato _____	15
2.2.1 Struttura chimica	15
2.2.2 Viscosità	16
2.2.3 Formazione di gel	16
2.2.4 Proprietà	17
2.3 Atomizzazione _____	18
2.4 Separazione _____	19
2.5 Rilascio _____	20
2.5.1 Spettrofotometro	20

2.5.2 HPLC	21
Metodi analitici	23
3.1 Metodo di taratura convenzionale _____	24
3.2 Taratura con sottrazione spettrale _____	26
3.3 Confronto con HPLC _____	31
Risultati e discussioni.....	35
4.1 Risultati precedenti _____	36
4.2 Realizzazione di sistemi farmaceutici _____	37
4.2.1 Atomizzazione in soluzione contenente farmaco	37
4.2.2 Aumento del tempo di reticolazione	43
4.2.3 Aumento del carico di teofillina e confronto con HPLC	50
4.2.4 Separazione delle microparticelle tramite filtrazione	55
Conclusioni	63
Bibliografia	67

Indice delle figure

Figura 1. Livello ematico di principio attivo nel tempo per diversi tipi di somministrazione.....	2
Figura 2. Livello ematico ideale di farmaco per un sistema a rilascio controllato.	4
Figura 3. A sinistra una microsfera omogenea, nell'immagine a destra una microcapsula.....	6
Figura 4. Struttura chimica della teofillina.	14
Figura 5. Struttura chimica dell'alginato.	16
Figura 6. Effetto della concentrazione degli ioni bivalenti sulle catene di alginato.	17
Figura 7. Sistema di atomizzazione.....	19
Figura 8. Valutazione della costante di proporzionalità tra concentrazione ed assorbanza per la teofillina a pH 1.....	25
Figura 9. Valutazione della costante di proporzionalità tra concentrazione ed assorbanza per la teofillina a pH 7.....	25
Figura 10. Spettro dell'assorbanza in funzione della lunghezza d'onda.....	27
Figura 11. Spettro di una soluzione con concentrazione di 0.9 mg/l di teofillina.....	27
Figura 12. Frazione esponenziale usata come linea di base dello spettro.....	28
Figura 13. Sottrazione tra lo spettro dell'assorbanza e l'esponenziale.	29
Figura 14. Curva ottenuta dalla sottrazione fittata con la gaussiana.....	30
Figura 15. Valutazione della costante di proporzionalità tra concentrazione ed assorbanza per la teofillina a pH 1 con i valori ottenuti dal metodo della sottrazione spettrale.	30
Figura 16. Valutazione della costante di proporzionalità tra concentrazione ed assorbanza per la teofillina a pH 7 con i valori ottenuti dalla sottrazione spettrale.	31
Figura 17. Risultati ottenuti dalla cromatografia liquida di un campione di soluzione con concentrazione di 5.3 mg/l di teofillina.	32

Figura 18. Valutazione della costante di proporzionalità a pH neutro tra la concentrazione e i valori dell'area.	33
Figura 19. Profili di rilascio in ambiente acido delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina.....	39
Figura 20. Profili di rilascio in ambiente neutro delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina.....	39
Figura 21. Percentuale di farmaco rilasciato sulla massa totale di polveri prodotte per particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina, con carico teorico pari a 1.64%.	40
Figura 22. Profili di rilascio in ambiente acido delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina.....	42
Figura 23. Profili di rilascio in ambiente neutro delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina.	42
Figura 24. Percentuale di farmaco rilasciato sulla massa totale di polveri prodotte per particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina.....	43
Figura 25. Profili di rilascio in ambiente acido delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	44
Figura 26. Profili di rilascio in ambiente neutro delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	45
Figura 27. Percentuale di farmaco rilasciato sulla massa totale di polveri prodotte per particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	45
Figura 28. Spettri del surnatante e dell'acqua di lavaggio a seguito della separazione delle particelle.....	47
Figura 29. Profili di rilascio in ambiente acido delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	48
Figura 30. Profili di rilascio in ambiente neutro delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	49
Figura 31. Percentuale di farmaco rilasciato sulla massa totale di polveri prodotte per particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	50
Figura 32. Profili di rilascio in ambiente acido delle particelle atomizzate con un carico maggiore di teofillina.....	51
Figura 33. Profili di rilascio in ambiente neutro delle particelle atomizzate con un carico maggiore di teofillina.....	52

Figura 34. Percentuale di farmaco rilasciato sulla massa totale di polveri prodotte per particelle con un carico maggiore di principio attivo con carico teorico pari a 3.23%.....	52
Figura 35. Andamento ottenuto dal campione a pH 1 sottoposto all'HPLC.	54
Figura 36. Andamento ottenuto dal campione a pH 7 sottoposto all'HPLC.	54
Figura 37. Profili di rilascio in ambiente acido delle particelle separate tramite filtrazione.	56
Figura 38. Profili di rilascio in ambiente neutro delle particelle separate tramite filtrazione.	57
Figura 39. Percentuale di farmaco rilasciato sulla massa totale di polveri prodotte per particelle separate tramite filtrazione.	57
Figura 40. Profili di rilascio in ambiente acido delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina, sottoposte ad un tempo di reticolazione di 60 minuti e separate tramite filtrazione.....	59
Figura 41. Profili di rilascio in ambiente neutro delle particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina, sottoposte ad un tempo di reticolazione di 60 minuti e separate tramite filtrazione.....	59
Figura 42. Percentuale di farmaco rilasciato sulla massa totale di polveri prodotte per particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina, sottoposte ad un tempo di reticolazione di 60 minuti e separate tramite filtrazione.	60

Indice delle tabelle

Tabella 1. Risultati dei test precedenti.....	37
Tabella 2. Parametri fissi durante l'esecuzione degli esperimenti.....	37
Tabella 3. Condizioni operative adottate per il primo esperimento.....	38
Tabella 4. Carico teorico, Tp caricata ed incapsulata e resa di incapsulamento per particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina.....	41
Tabella 5. Condizioni operative adottate per il primo esperimento.....	41
Tabella 6. Carico teorico, Tp caricata ed incapsulata e resa di incapsulamento per particelle atomizzate in una soluzione di cloruro di calcio e teofillina.....	43
Tabella 7. Condizioni operative adottate per il secondo esperimento.	44
Tabella 8. Carico teorico, Tp caricata ed incapsulata e resa di incapsulamento per particelle caricate in una soluzione contenente farmaco e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	46
Tabella 9. Condizioni operative adottate per il secondo esperimento.	48
Tabella 10. Carico teorico, Tp caricata ed incapsulata e resa di incapsulamento per particelle caricate in una soluzione contenente farmaco e sottoposte ad un tempo di reticolazione di 30 minuti.	50
Tabella 11. Condizioni operative adottate per il terzo esperimento.	51
Tabella 12. Carico teorico, Tp caricata ed incapsulata e resa di incapsulamento per particelle caricate con una maggiore percentuale di teofillina.....	53
Tabella 13. Condizioni operative adottate per il quarto esperimento.	53
Tabella 14. Confronto dei risultati ottenuti mediante analisi spettrofotometrica e mediante HPLC.	55
Tabella 15. Condizioni operative adottate per il quinto esperimento.	56
Tabella 16. Carico teorico, Tp caricata ed incapsulata e resa di incapsulamento per particelle separate tramite filtrazione.	58
Tabella 17. Condizioni operative adottate per il sesto esperimento.	58

Tabella 18. Carico teorico, Tp caricata ed incapsulata e resa di incapsulamento per particelle caricate in una soluzione contenente farmaco, sottoposte ad un tempo di reticolazione di 60 minuti e separate tramite filtrazione..... 60

Tabella 19. Tabella riassuntiva degli esperimenti effettuati. 61

Bibliografia

1. Berkland C. et al., Fabrication of PLG microspheres with precisely controlled and monodisperse size distributions, *Journal of controlled release* **73** 59 – 74 (2001)
2. George M. & Abraham T.E., Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan- a review, *Journal of controlled release* **114** 1-14 (2006)
3. Gombotz W. & Wee S.F., Protein release from alginate matrices, *Advanced Drug Delivery Reviews* **31** 267-285 (1998)
4. Berkland C. et al., Uniform double-walled polymer microspheres of controllable shell thickness, *Journal of controlled release* **96** 101-111 (2004)
5. Tanaka H. et al., Diffusion Characteristics of Substrates in Ca-Alginate Gel Beads, *Biotechnology and Bioengineering* **26** 53-58 (1984)
6. Rajan R. & Pandit A.B., Correlations to predict droplet size in ultrasonic atomisation, *Ultrasonics* **39** 235-255 (2001)
7. Cascone S., Microincapsulazione di farmaci in biopolimeri mediante atomizzazione assistita da ultrasuoni, *Laurea specialistica in ingegneria chimica*, (2009)

